FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

Année 1972

N° 66

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplome d'Etat)

par

Mme PIEDNOIR Marie-Noëlle
née le 25 Décembre 1947 à SAINT-FROMOND (50)

Présentée et soutenue publiquement le 8 MARS 1972

Titre de la thèse :

TUBERCULOSE ET MALADIE DE HODGKIN
Etude portant sur 142 dossiers recueillis
au C.A.C. et au C.H.R. de CAEN de 1958 à 1970

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur LEMENAGER

Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN, fondée en 1438

Imprimé à Caen par A.C.E.M.C. Polycopie

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Par délibération en date du 29 Mars 1969, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550815_0004

FACULTE DE MEDECINE DE CAEN

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

PROFESSEURS

MM.	PORIN	Clinique médicale A
	BONNET	Clinique obstétricale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIBE	Clinique chirurgicale A
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Séméiologie
	LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	FABRE	Physiologie
	POILPRE	Psychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BRION	Psychiatrie
	DAVERNE	Electro-radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	EVRARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	FERNANDEZ	Physique médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	IZARD	Histologie et embryologie
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEVY	Gynécologie et obstétrique
	LOYAU	Rhumatologie
	MOREL	Bactériologie, parasitologie, virologie
	MORIN	Neurologie
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THERET	Histologie et embryologie
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie

-:-:-:-:-:-

A mon Oncle,

A ma Tante,

Avec toute ma gratitude et
mon affection.

A mon Mari,

A mon Fils.

A Monsieur le Professeur LEMENAGER,

Mon Maître et Président de thèse,

qui m'a inspiré le sujet de
ce travail,

Avec toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ABBATUCCI

qui nous a permis de consulte
ses nombreux dossiers,

Avec tous mes remerciements.

A Monsieur le Professeur Agrégé MOREL,

A Monsieur le Professeur Agrégé THOMAS,

Toute ma gratitude.

A mes Maîtres d'Externat,

Monsieur le Professeur Agrégé CATTAN,

Monsieur le Professeur Agrégé DESCHAMPS,

Monsieur le Professeur Agrégé FOUCAULT,

Monsieur le Professeur GUIBE,

Monsieur le Professeur GUIHARD,

Monsieur le Professeur LHIRONDEL,

Monsieur le Professeur Agrégé MORIN,

Monsieur le Professeur OLIVIER,

Monsieur le Professeur POILPRE.

A Monsieur le Docteur PIEPLU,
Chef de Clinique,

A Monsieur le Docteur BENARD,
Chef de Clinique,

A Monsieur le Docteur TANGUY,
Chef de Clinique,

ma reconnaissance et ma respectueuse amitié.

A mes BEAUX-PARENTS,

A mes AMIS,

Aux Infirmières, Aides-soignantes et Secrétaires avec qui j'ai travaillé.

TUBERCULOSE ET MALADIE DE HODGKIN

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Etude portant sur I42 dossiers
recueillis au C.A.C. et au C.H.R. de CAEN
de I958 à I970

-:-:-:-:-:-:-:-

I N T R O D U C T I O N

Le temps n'est plus où EWING remarquait que la tuberculose suivait "comme son ombre" la maladie de Hodgkin. Mais il n'en reste pas moins que la tuberculose conserve une affinité particulière pour la lymphogranulomatose maligne, et que si sa fréquence a été considérablement réduite dans cette maladie, cette réduction est parallèle à la régression de la tuberculose dans la population en général. Régression due aux progrès thérapeutiques mais surtout à une prophylaxie qui, pour n'être pas parfaite, a amené un progrès réel.

Pourquoi cette affinité ?

La tuberculose, tout comme d'autres infections bactériennes, virales, parasitaires, mycosiques, trouve un terrain d'élection chez le hodgkinien. Après avoir suggéré une origine tuberculeuse à la maladie de Hodgkin, les auteurs s'accordent maintenant pour dire que la maladie de Hodgkin, maladie du système réticulo-endothélial, entraîne une baisse des défenses vis-à-vis des infections et notamment de la tuberculose. A cet aspect lié au processus malin s'ajoutent divers facteurs dus à une dépression des défenses générales ou une altération de certains tissus par les thérapeutiques.

Reprenant huit observations de tuberculose associée à une maladie de Hodgkin, nous nous proposons à la suite de notre Maître le Professeur LEMENAGER et du Docteur ABBATUCCI de revoir la nature et le pourquoi de cette "relation privilégiée" entre ces deux maladies.

S O M M A I R E

Introduction (P.1)

Sommaire (P.2)

PREMIERE PARTIE :

L'affinité entre Tuberculose et Maladie de Hodgkin est réelle, mais ce sont deux maladies différentes (P.4)

Chapitre I : LA TUBERCULOSE EST PLUS FREQUENTE CHEZ LE HODGKINIEN QUE DANS UNE POPULATION TEMOIN (P.5)

Chapitre II : LA TUBERCULOSE ET LA MALADIE DE HODGKIN SONT DEUX MALADIES DIFFERENTES (P.12)

DEUXIEME PARTIE :

Observations personnelles (P.16)

TROISIEME PARTIE :

La Maladie de Hodgkin favorise la Tuberculose mais aussi d'autres infections (P.33)

Chapitre I : ELEMENTS FAVORISANT LA TUBERCULOSE AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN (P.34)

A) La maladie de Hodgkin diminue les défenses de l'organisme vis-à-vis de la Tuberculose (P.35)

B) La thérapeutique du Hodgkin peut préparer le terrain à une infection tuberculeuse (P.42)

C) Une maladie de Hodgkin peut réveiller une Tuberculose ancienne guérie ou passée inaperçue (P.44)

Chapitre II : PLACE DE LA TUBERCULOSE PARMI LES ACCIDENTS INFECTIEUX AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN (P.46)

Conclusions (P.52)

Bibliographie (P.55)

-:-:-:-:-:-

- PREMIERE PARTIE -

L'AFFINITE

ENTRE TUBERCULOSE ET MALADIE DE HODGKIN EST REELLE

MAIS CE SONT DEUX MALADIES DIFFERENTES

==========

- I -

La Tuberculose

est plus fréquente chez le Hodgkinien

que dans une population témoin

-:-

Quand il décrivit en 1896 la lymphogranulomatose maligne, STERNBERG en affirma la nature tuberculeuse. Si par la suite de nombreux arguments et travaux permirent d'aller contre cette opinion, il n'en reste pas moins que dès les premières descriptions de la maladie, l'accent avait été mis sur la "relation privilégiée" qui l'unit à la tuberculose.

Le but de ce chapitre est d'apporter brièvement quelques données statistiques afin d'illustrer et de rendre évidente cette "relation privilégiée" entre les deux maladies. Ces données sont résumées dans le tableau I (page II) où sont comparées trois informations : le taux de tuberculose au cours de la maladie de Hodgkin (ou morbidité tuberculeuse chez les hodgkiniens), la morbidité tuberculeuse dans une population dite normale et la mortalité tuberculeuse dans cette même population.

A - LA VALEUR DE CES INFORMATIONS :

La morbidité tuberculeuse ches les hodgkiniens est facile à préciser car, une fois recensée, la population étudiée l'est avec beaucoup plus de précision et ceci pour deux raisons : d'une part, il s'agit d'une population peu nombreuse, homogène, dans la mesure où elle se définit par rapport à un cadre clinique bien précis; d'autre part, l'attention des médecins est fortement retenue par la recherche d'une tuberculose sur un tel terrain, beaucoup plus que pour l'étude de la morbidité tuberculeuse dans une population témoin, ne serait-ce que par la complexité des moyens à mettre en oeuvre dans le second cas. Ce qui peut prêter à discussion, ce sont les critères retenus pour porter le diagnostic de tuberculose. Il convient en effet de préciser la chronologie des deux affections et il est évi-

dent que les chiffres ne seront pas les mêmes si le critère de diagnostic est la seule émission de BK., ou bien la constatation d'une image radiologique "spécifique" (bacillifère ou non), ou bien encore l'étude anatomo-pathologique après autopsie.

La connaissance de la morbidité tuberculeuse se heurte à de nombreux obstacles quand elle concerne une population dite normale, une nation par exemple. Notamment en France où l'on ne dispose pas, en dépit de l'obligation légale de déclarer tous les cas de tuberculose, d'information précise à ce sujet. De plus, la morbidité tuberculeuse n'est pas la même d'un pays à l'autre, et si l'on veut bien préciser la fréquence relative de la tuberculose dans la maladie de Hodgkin, il importe de comparer des chiffres correspondant à une même nation. Il existe plusieurs manières de chiffrer cette morbidité tuberculeuse d'une nation. Nous en avons retenu deux. La première correspond au recensement des nouveaux cas de tuberculose au cours d'une année dans un pays donné. La deuxième retient comme critère l'indice tuberculinique des sujets jeunes. On évalue par là le pourcentage de sujets d'un âge donné, non vaccinés mais naturellement allergiques à la tuberculine, ce qui permet d'évaluer indirectement la morbidité tuberculeuse d'un secteur.

Le bilan de la tuberculose est traditionnellement établi d'après le taux de mortalité tuberculeuse enregistrée par l'O.M.S. Nous possédons des chiffres beaucoup plus précis et plus abondants. Mais si le taux de mortalité permet d'apprécier l'évolution de cette mortalité, il n'est en rien évident que les ceux courbes de mortalité et de morbidité soient parallèles.

Enfin, la décroissance de la tuberculose est rapide, comme nous allons le voir, et les chiffres varient

d'une année à l'autre. Il importe donc de comparer avec prudence les chiffres d'une étude portant sur 20 ans de la morbidité tuberculeuse dans le maladie de Hodgkin à ceux de la morbidité tuberculeuse de la population dans l'année correspondant à la parution des résultats de l'étude.

B - ANALYSE DE CES INFORMATIONS .

Deux faits bruts se dégagent de l'analyse du tableau I (page II). Premièrement, il apparaît à l'évidence que la tuberculose est beaucoup plus fréquente au cours de la maladie de Hodgkin que dans la population. Deuxièmement, la fréquence de la tuberculose, tant chez les hodgkiniens que dans la population n'a cessé de décroître au cours des dernières décennies. Dans ces deux catégories, la décroissance relève des mêmes raisons : avènement d'une thérapeutique efficace au cours de l'après-guerre, meilleure prophylaxie collective, que ce soit par le blanchissage des tuberculeux ou le dépistage individuel et collectif ou la prophylaxie individuelle par le B.C.G., ce deuxième point représentant, par ailleurs, un argument de taille en faveur de la dualité des deux affections.

En 1932, PARKER relevait 30 % de cas de tuberculose au cours de la maladie de Hodgkin. Ce taux s'abaisse à 20 % en 1947 dans une étude de CHASE puis, pour le même auteur, à 5,1 en 1959. ARDEN et ROTTINO relèvent sur une période de vingt ans, de 1946 à 1966, dans une étude portant sur 162 maladies de Hodgkin autopsiées, cinq tuberculoses pulmonaires, toutes miliaires, outre deux maladies de Hodgkin latentes découvertes à l'autopsie de deux tuberculeux pulmonaires. Le taux de morbidité tuberculeuse chez les hodgkiniens sur cette tranche de vingt ans est ainsi de 3 %. Un travail de CASAZZA, publié en 1965 et portant sur 51 autopsies de maladie de Hodgkin ne révèle qu'un cas de tuberculose (2 %).

En France, les constatations sont similaires. En 1953, MARCHAL retrouve 4 tuberculeux sur 29 hodgkiniens traités par l'ACTH, ou l'hydrocortisone, soit 14 °/₀. LEMENAGER et ABBATUCCI, sur 142 dossiers de hodgkiniens examinés, relèvent 8 cas de tuberculose, soit 5,6 %, ces dossiers correspondent à la période allant de 1958 à 1970. Enfin, HOERNI, en 1971, sur 142 dossiers de maladie de Hodgkin recueillis à la Fondation Bergonié de 1960 à 1969, ne retrouve qu'une seule tuberculose sur des critères de diagnostic clinique et bactériologique.

A l'Institut Pasteur de LILLE, CALMETTE en 1910, puis GUERNEYRIEUX en 1950, trouvent un indice tuberculinique de 89 % puis de 49 % chez les jeunes lillois de plus de 15 ans. Le seul renseignement que l'on puisse retirer de ces deux chiffres est le recul de l'indice tuberculinique en 40 ans, qui pourrait correspondre à une décroissance parallèle de la tuberculose dans la lymphogranulomatose maligne. Encore peut-on observer que le chiffre de 49 % est élevé. Il en est de même à la faculté de médecine de LILLE où, vers l'âge de 20 ans, la proportion des étudiants non vaccinés naturellement allergiques à la tuberculine s'élevait encore, en 1970, à 57 % à l'entrée dans la vie universitaire. De tels coefficients traduisent la persistance dans notre pays d'un niveau élevé d'endémie tuberculeuse si on les compare à celui de 6 % constaté en 1966 chez les jeunes soldats aux Pays-Bas. D'ailleurs, cette notion pourrait être étayée par le taux de tuberculose relativement élevé trouvé par LEMENAGER dans son étude de 142 dossiers de Hodgkin (5,6 %). Enfin, l'estimation des nouveaux cas de tuberculose en France en 1967 (120 pour 100.000 habitants), comparée au chiffre fourni par l'O.M.S. pour les U.S.A. en 1968, (21) ne fait que confirmer ce fait.

L'analyse comparée des taux de mortalité tuberculeuse en France et aux U.S.A. fait bien apparaître la différence entre les deux pays, mais aussi le net recul de l'affection tuberculeuse.

-:-

TABLEAU I

DATE ET ORIGINES DES INFORMATIONS			TAUX DE MORBIDITE			TAUX DE MORTALITE	
			Au cours de la Maladie de Hodgkin en %	Dans la population		pour 100.000 habitants d'après l'O.M.S.	
				Indice Tuberculinique en %	Nouveaux cas de Tuberculose pour 100.000		
Années	Auteurs	Pays				en FRANCE	aux U.S.A.
1908	O.M.S.	-	-	-	-	225	164
1910	Inst. Pasteur LILLE	FR.	-	89	-	-	-
1932	PARKER	USA.	30	-	-	135	60
1947	CHASE	USA.	20	-	-	74	29
1950	Inst. Pasteur LILLE	FR.	-	49	-	-	-
1953	MARCHAL	FR.	14	-	-	40	15
1959	CHASE	USA.	5,1	-	-	24	6
1966	ARDEN	USA.	3	-	-	-	-
1966	CASAZZA	USA.	2	-	-	16	5
1967	Estimation	FR.	-	-	120	-	-
1968	O.M.S.	USA.	-	-	21	-	-
1970	LEMENAGER	FR.	5,6	-	-	8,2	3
1971	HOERNI	FR.	0,7	-	-	-	-

- II -

La Tuberculose et la Maladie de Hodgkin

sont deux maladies différentes

-:-

Malgré son extension progressive et son caractère le plus souvent fatal, la maladie de Hodgkin présente, dans la plupart de ses formes, des signes d'allure inflammatoire qui n'ont pas manqué de frapper les premiers observateurs.

Ces signes sont non seulement cliniques, avec la fièvre ondulante ou intermittente, évocatrice d'une septicémie, mais aussi biologiques et histologiques.

La vitesse de sédimentation est constamment accélérée au cours des poussées évolutives de la maladie. Les gamma globulines sont augmentées à l'électrophorèse au début de l'évolution et le taux sanguin du fibrinogène est élevé.

Mais l'histologie est encore plus convaincante, avec le granulome, si souvent mêlé aux lésions, composé de polynucléaires et de plasmocytes, avec une fibrose précoce, ces deux signes étant les compagnons habituels des réactions inflammatoires.

On comprend ainsi que la démarche de STERNBERG décrivant les caractères histologiques particuliers de la maladie de Hodgkin, l'ait amené à affirmer la nature tuberculeuse de la lymphogranulomatose maligne sous le nom de "tuberculose atypique de l'appareil lymphatique évoluant sous le masque d'une pseudo-leucémie".

En faveur de la tuberculose plaidaient de nombreux arguments :

I) la tuberculose sous toutes ses formes connues, coexiste fréquemment avec la lymphogranulomatose maligne.

2) la tuberculose réalise parfois une lymphadénie généralisée, pauci-bacillaire et sans caséification.

3) les lésions granulomateuses et tuberculeuses se juxtaposent et atteignent toutes deux les mêmes organes riches en tissu réticulo-endothélial, tels les ganglions et la rate.

4) si dans une grande majorité des cas, l'aspect des cellules géantes de STERNBERG et celui de la cellule géante de LANGHANS est bien différent , les formes de transition ne laissent pas d'être signalées.

De multiples expériences ont été faites, qui ont cru démontrer la tuberculisation du cobaye après injection de produit lymphogranulomateux. L'hypothèse d'un cycle du produit tuberculeux, avec une forme granulaire et filtrante analogue à un virus, tombée dans l'oubli aujourd'hui, a servi de support pour rendre responsable ce même germe des lésions tantôt tuberculeuses et tantôt hodgkiniennes.

L épidémiologie de la maladie de Hodgkin elle-même a été interprétée en faveur de l'origine microbienne avec la description de cas familiaux, et avec les localisations initiales cervicales ou médiastinales suggérant la pénétration du germe par les voies aéro-digestives supérieures.

Que reste-t-il de tout cela ? Peu de choses car les progrès de la bactériologie ont rendu caduque cette notion de virus filtrant, forme granulaire du BK. Enfin et surtout, les baisses de fréquence parallèles de la tuberculose dans la maladie de Hodgkin et dans la population normale d'une part, et l'effet thérapeutique des antituberculeux sur la seule tuberculose d'autre part, apportent un argument formel en faveur de la dualité des deux maladies. De même, la plus grande fréquence de certaines viroses, mycoses..... laisse à penser que c'est le terrain hodgkinien qui est propice à l'éclosion de ces infections.

Il n'en reste pas moins que l'affinité entre la tuberculose et la maladie de Hodgkin est réelle, et nous nous proposons de l'illustrer par huit observations recueillies au C.A.C. de CAEN et au C.H.U. de CAEN, de 1958 à 1970, dans les services du Docteur ABBATUCCI, Directeur du C.A.C., et de notre Maître, le Professeur LEMENAGER.

-:-:-:-:-:-

- DEUXIEME PARTIE -

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° I

M A E S. Monique - 26 ans.

Une femme présente, après un an d'évolution d'une maladie de Hodgkin au stade IV, traitée par radio-cobaltothérapie, une tuberculose miliaire disséminée, avec BK. dans les urines entraînant le décès dans les deux mois suivants, malgré un traitement tuberculostatique.

Il s'agissait d'une maladie de Kodgkin à déplétion lymphocytaire classe IV de LUKES avec lymphopénie (300) et cuti-réaction négative. (voir tableau II page suivante).

HODGKIN	TUBERCULOSE	TRAITEMENT DU HODGKIN	HISTOLOGIE ET BIOLOGIE
15.5.1962 Adénopathies sus-claviculaire droite et inguinales		20.5 au 25.7.1962 : Radiothérapie (200 KV)	Déplétion lymphocytaire
Prurit depuis 4 ans	27.3.1963 : ITN.		30.5.1963 Lymphocytes : 300/mm3
Mars, Avril et Mai 1962 : fièvre ondulante hépatosplénomégalie	12.6.1963 : TP miliaire bilatérale	Septembre 1962 : Chloraminophène Triamcinolone	Cuti-réaction
Lymphographie +	3.7.1963 : BK. dans les urines	Octobre 1962 au 28.1.1963 : Cobalt 4000 R sus-diaph. 4000 R sous-diaph.	7.12.1962 : Electrophorèse : P = 58 g % Alb = 45 % Glob = α_1 = 10 % α_2 = 18 % β = 14 % γ = 13 %
Décédée le 8.8.1963			

TABLEAU N° II

OBSERVATION N° II

B A G. François - 52 ans.

Homme avéré bacillaire avec épanchement pleural gauche, BK. dans les urines et tuberculose disséminée, après deux ans d'une chimiothérapie associée aux corticoïdes pour maladie de Hodgkin au stade IV.
Le décès est survenu après deux mois d'évolution de la tuberculose, à la suite d'un ictère qui sembla favorisé par la Rifampicine.

Il s'agissait d'une forme à cellularité mixte avec I.300 lymphocytes et cuti-réaction négative.
(voir tableau III page suivante).

B A G François

HODGKIN	TUBERCULOSE	TRAITEMENT DU HODGKIN	HISTOLOGIE ET BIOLOGIE
25.7.1966 : Adénopathies cervico-axillaires Fièvre Amaigrissement	Pollakiurie	29.7 au 13.8.1966 . Cortancyl . 30 mg/jour	Cellularité mixte Lymphocytes = 1300/mm3 (26.12.1968)
7.2.1967 : Laparotomie : adénopathies mésentériques Scintigramme : lacunes hépatiques		23.2 au 25.8.1967 : Velbé = 5 mg/sem Betnesol = I comp/jour	Cuti-Réaction -
28.3.1967 : Lymphographie ++	15.1.1969 : BK. dans urines TP nodulaire bilatérale Rifadine - INH - SM	28.7 au 8.9.1967 . Velbé = 5 mg/sem Méthotrexate Purinethol Natulan	Electrophorèse : (16.10.1968) P = 76 g % Alb = 42 % Glob = α_1 = 6 % α_2 = 14 % β = 15 % γ = 23 %
31.1.1968 Pleurésie lymphocytaire gauche regressive	17.1.1969 : Ictère	25.10.1967 : Velbé = 5 mg/sem Natulan	
19.10.1968 . Rechute (lymphographie)	22.1.1969 : Arrêt Rifadine	19.10.1968 : Oncovin Caryolysine Natulan Cortancyl	Décédé le 18.3.1969
	3.2.1969 : Ictère disparu 4.2.1969 . Rifadine reprise Ictère		

TABLEAU N° III

OBSERVATION N° III

L E C. René - 55 ans.

Chez un homme au sixième mois d'une maladie de Hodgkin cervico-axillaire avec paraplégie traitée par radiothérapie, tuberculose pulmonaire bilatérale avec BK. +, dont l'évolution fut contrôlée puis stabilisée par les tuberculostatiques. La cuti-réaction était positive. I.000 lymphocytes par mm^3. Une hypo-protidémie terminale à 53 gr pour I.000, avec I9 gr d'albumine fut enregistrée et le décès sembla hâté par une cirrhose associée. (voir tableau IV page suivante).

L E C. René

HODGKIN	TUBERCULOSE	TRAITEMENT DU HODGKIN	HISTOLOGIE ET BIOLOGIE
1959 : Adénopathies sus-claviculaires droites et axillaire gauche 26.2.1960 : Biopsie + Paraplégie 	28.2.1960 : IP nodulaire bilatérale BK. + 30.3.1960 : Nettoyage partiel Décédé le 28.6.1960 (cirrhose)	15 séances de Radiothérapie (200 KV) suspendues en raison de la leucopénie le 3.3.1960 Décadron	Lymphocytes (30.2.1960) 1000/mm3 Cuti-réaction + Electrophorèse : P = 53 g.°/oo Alb = 39 % Glob = α_1 = 6 % α_2 = 12 % β = 9 % γ = 34 %

TABLEAU N° IV

OBSERVATION N° IV

T R A. Henri - 24 ans.

Au sixième mois d'une maladie de Hodgkin cervico-médiastinale gauche chez un homme de 24 ans, traitée par irradiation sus-diaphragmatique, tuberculose nodulaire lobaire supérieure gauche, bacillifère, dont le nettoyage définitif fut obtenu par l'association I.N.H., streptomycine et P.A.S. , 800 lymphocytes par mm^3. Cuti-réaction négative.

Il s'agit d'une forme à cellularité mixte (classe III de LUKES).
(voir tableau V page suivante).

T R A. Henri

HODGKIN	TUBERCULOSE	TRAITEMENT DU HODGKIN	HISTOLOGIE ET BIOLOGIE
3.6.1958 Adénopathie cervico-médiastinale gauche Mars 1959 : Fièvre ondulante 23.1.1961 : Fièvre ondulante 12.2.1961 : Pneumopéritoine ? Gastroscopie ? Mai 1961 : Rx gastrique 13.7.1961 : Gastrectomie (gastrite nécrosante)	 8.11.1958 : TP. nodulaire lobe supérieur gauche BK. + 30.5.1960 : Nettoyage sensible après INH - PAS - SM Décédé le 5.9.1961.	Mai 1958 : Corticoïdes Juin 1958 : Cobalt = 4000 R cervico-sternal Novembre 1958 : Cobalt : 1500 R thoracique antérieur Janvier 1961 : Corticoïdes Janvier à Avril 1961 Cobalt 20.6.1961 : Cobalt épigastrique	Cellularité mixte Lymphocytes : (2.9.1958) 850/mm3 Cuti-Réaction - Electrophorèse : P = 78 g.% Alb = 45 % Glob = α_1 = 7 % α_2 = 14 % β = 15 % γ = 19 %

TABLEAU N° V

OBSERVATION N° V

D.E S. Joseph - 40 ans.

Homme. Après trois mois de corticothérapie pour adénopathie sus-claviculaire droite accompagnée de splénomégalie, tuberculose pulmonaire ulcéro-nodulaire réduite en quelques mois par l'I.N.H., streptomycine et P.A.S. en dépit de lésions très excavées et très étendues.

Il s'agit d'une forme à cellularité mixte (classe III de LUKES), mais avec lymphopénie (900 lymphocytes par mm3).
Voir tableau VI page suivante).

HODGKIN	TUBERCULOSE	TRAITEMENT DU HODGKIN	HISTOLOGIE ET BIOLOGIE
19.8.1966 : Adénopathie cervicale droite Splénomégalie 24.4.1970 : Lymphographie ++	 3.2.1967 : TP. ulcéro-nodulaire bi-apicale BK. + 5.6.1967 : Nettoyage sensible après : INH - Strepto - PAS. 10.11.1970 : IIN.	Sept. Oct. Nov. 1966 : Cortancyl : 30mg /jour 5.5. au 5.6.1970 : Cobalt : 4000 R sus-diaphragmatique 18.1 au 14.2.1970 : Cobalt : 4000 R sous-diaphragmatique	Cellularité mixte Lymphocytes (21.4.1970) 900/mm3 Cuti-Réaction ? Electrophorèse : P = 72 g. °/.. Alb = 62 % Glob = α_1 = 2 % α_2 = 8 % β = 10 % γ = 18 %

TABLEAU N° VI

OBSERVATION N° VI

H E R S. Raymond - 45 ans.

Chez un homme, découverte simultanée d'une maladie de Hodgkin sévère au stade IV, déplétion lymphocytaire (390 lymphocytes par mm^3) et cutiréaction négative, et d'une tuberculose pulmonaire lobaire supérieure droite largement excavée, avec BK. +. La tuberculose fut stabilisée par l'I.N.H., Streptomycine, P.A.S. et Ethambutol. Décès dans une cachexie avec syndrome de rabougrissement et présence d'Aspergillus fumigatus dans les selles et dans les urines, après un an de traitement par corticoïdes et chimiothérapie. (voir tableau VII page suivante).

H E R S, Raymond

HODGKIN	TUBERCULOSE	TRAITEMENT DU HODGKIN	HISTOLOGIE ET BIOLOGIE
Août 1969 : Fièvre ondulante Biopsie médiastinale + Lymphographie +,	Août 1969 : TP excavée apicale droite BK, +	Août 1969 à Novembre 1970 : Velbé Rufochromomycine	Déplétion lymphocytaire
16.12.1969 : Laparoscopie + Hépato-splénomégalie		Février à Mai 1970 : Cortancyl : 30 mg/jour	Lymphocytes : (21.II.1969) 390/mm3
Février 1970 : Reprise de la fièvre	Stabilisation après INH - SM - PAS puis Ethambutol	Juin à Juillet 1970 : Velbé : 5 mg tous les 15 jours	Cuti-Réaction : négative (Août 1969) positive (Juin 1970)
			Electrophorèse : (22.I.1970) P = 69 g.°/oo Alb = 47 % Glob = α_1 = 5 % α_2 = 11 % β = 13 % γ = 24 %
26.6.1970 : Aspergillus fumigatus Cachexie	Décédé en Juillet 1970		

Tableau N° VII

OBSERVATION N° VII

K O C. Arlette - 3I ans.

Jeune femme effectuant un séjour de six mois en sanatorium pour tuberculose pulmonaire lobaire supérieure droite, avec expectoration bacillifère. Adénopathie sus-claviculaire droite fistulisée, avec BK. +. Nettoyage des lésions tuberculeuses cervicales et guérison par Streptomycine, P.A.S. et I.N.H. Lors de son retour de sanatorium : adénopathie sus-claviculaire gauche hodgkinienne confirmée par biopsie (classe III de LU/KES); cellularité mixte, I.500 lymphocytes par mm^3. Généralisation hodgkinienne au cours des années suivantes (stade IV). (voir tableau VIII page suivante).

K O C. Arlette

HODGKIN	TUBERCULOSE	TRAITEMENT DU HODGKIN	HISTOLOGIE ET BIOLOGIE
2.10.1965 . Adénopathie cervicale gauche vérifiée par Biopsie +	Février à Septembre 1965 . TP nodulaire	14.12.1965 au 14.1.1966 : Cobalt : 4000 R sus-diaphrag.	Cellularité mixte
14.1.1966 Adénopathie médiastinale droite	2.2.1965 : LSD = BK +	18.3 au 19.4.1966 . Cobalt : 4000 R sous-diaphrag.	Lymphocytes (2.10.1965) 1500/mm3
4.6.1966 . Prurit	24.3.1965 . Adénopathie cervicale droite = BK. +	Août 1966 à Septembre 1967 : Velbé hebdomadaire	Cuti-Réaction ?
27.6.1968 . Lymphographie+	Strepto - INH - PAS.	23.4 au 26.5.1970 . Cobalt : 4000 R sous-diaphrag.	Electrophorèse (11.5.1970) P = 57 g. Alb = 47 % Glob = α_1 = [illegible] % α_2 = 13 % β = 12 % γ = 13 %
10.5.1970 : Biopsie inguinale +	14.1.1966 . Nodule fibreux LSD	6.7.1970 . Velbé Rufochromomycine Thio-tépa	
	Stabilisation acquise		

TABLEAU N° VIII

OBSERVATION N° VIII

B O U L, Lucienne - 58 ans.

Femme ayant présenté, neuf ans auparavant, une tuberculose pulmonaire lobaire supérieure droite. Tuméfaction sternale et sus-claviculaire dont la biopsie précise la nature hodgkinienne. Une bronchoscopie révèle la présence de BK., en l'absence de tout processus tuberculeux évolutif pulmonaire ou ganglionnaire. Traitement tuberculostatique de sécurité pendant six mois. La cuti reste positive.
(voir tableau IX page suivante).

B O U L. Lucienne

HODGKIN	TUBERCULOSE	TRAITEMENT DU HODGKIN	HISTOLOGIE ET BIOLOGIE
Juillet 1964 : Compression médiastinale Tuméfaction sternale et sus-claviculaire bilatérale	1953 : TP. apicale droite		Variété non précisée
	9.7.1964 : BK. + après bronchoscopie		Lymphocytes ?
Octobre 1964 : Splénomégalie	3.9.1964 :		Cuti-Réaction +
Lymphographie = 0		14.11 au 14.12.1964 :	Electrophorèse (1.9.1964,
		Cobalt .	P = 71 g.%
		3250 R thoracique	Alb = 48 %
		2000 R splénique (régression sensible)	Glob = α_1 = 5 %
			α_2 = 8 %
			β = 10 %
			γ = 29 %
	14.II.1964 au 19.5.1965 : INH - PAS - SM Stabilisation	puis : Natulan	
2.9.1965 . Décès (ictère hémolytique)			

TABLEAU N° IX

- TROISIEME PARTIE -

LA MALADIE DE HODGKIN FAVORISE LA TUBERCULOSE MAIS AUSSI D'AUTRES INFECTIONS

- I -

Eléments favorisant la tuberculose
au cours de la maladie de Hodgkin

-:-

Si donc la tuberculose n'est pas à l'origine de la maladie de Hodgkin, on est en droit de penser que la plus grande fréquence des bacilloses chez les hodgkiniens est due au terrain même de la lymphogranulomatose maligne ou aux thérapeutiques appliquées.

D'une manière schématique, on peut proposer trois explications : la maladie de Hodgkin diminue les défenses de l'organisme vis-à-vis du BK., la thérapeutique peut préparer le terrain à l'agression tuberculeuse, enfin la maladie de Hodgkin peut réveiller une tuberculose ancienne guérie ou passée inaperçue.

Nous allons revoir chacun de ces points.

A - LA MALADIE DE HODGKIN DIMINUE LES DEFENSES DE L'ORGANISME VIS-A-VIS DE LA TUBERCULOSE.

Toute une série de faits très anciennement connus laissent supposer que les réactions immunologiques de l'organisme sont perturbées dans la maladie de Hodgkin. La NEGATIVITE DE LA CUTI-REACTION A LA TUBERCULINE en est la manifestation la plus classique. A vrai dire, si cette négativité est un signe habituel, elle n'est pas constante. ENNUYER, en 1957, étudie les réactions tuberculiniques chez 50 malades atteints de lymphogranulomatose maligne et retrouve 26 malades ayant eu au moins une fois un test tuberculinique positif au cours de l'évolution de la maladie de Hodgkin. Il en conclut que, bien que nettement inférieur à l'index tuberculinique de la population, le pourcentage des réactions positives est suffisamment élevé pour ne pas accorder de valeur diagnostique aux réactions à la tuberculine.

ASUMAN, en 1967, constate que chez 22 hodgkiniens le transfert de la sensibilité tuberculinique ne réussit qu'une fois. Quoi qu'il en soit, l accent est mis sur une perturbation des défenses immunitaires dans la maladie de Hodgkin et avant de voir comment ceci peut expliquer la plus grande fréquence de la tuberculose, nous nous proposons de faire un bref tour d horizon du statut immunologique du Hodgkin.

Schématiquement, deux types de défenses spécifiques peuvent être actuellement distingués dans l'organisme.

- Les défenses dites humorales, sous la dépendance d'anticorps circulants produits par les plasmocytes.
- Les défenses dites cellulaires, d'hypersensibilité retardée, dépendant des lymphocytes, sans manifestation humorale, sous le contrôle du thymus.

Ce schéma très simplifié peut nous permettre de décrire les désordres immunologiques observés dans la maladie de Hodgkin, désordres suffisants pour expliquer un grand nombre d'épisodes tuberculeux d'une part et les autres infections d'autre part.

I) Les perturbations des défenses cellulaires.

a) La lymphopénie est d'autant plus marquée que la maladie est plus avancée. Sur 50 malades autopsiés, AISENBERG n'en retrouve que deux ayant présenté dans les six derniers mois une lymphocytose normale. C'est un signe peu fréquent au début de la maladie.

ROSENTHAL met l'accent sur le parallélisme entre les lymphocytoses sanguine et tissulaires. Dans le même ordre d'idée, la classification histologique de LUKES attache une grande importance à la lymphocytose ganglionnaire, témoin de la richesse lymphocytaire.

L'observation d'une anergie tuberculinique sans lymphopénie pose le problème de la valeur fonctionnelle de ces lymphocytes. C'est pourquoi il importe de préciser la

b) Qualité des lymphocytes.

La culture des lymphocytes isolés en présence de divers antigènes (notamment la phytohémagglutinine) permet d'observer la transformation blastique des lymphocytes sous l'influence de ces antigènes. Cette transformation est retardée ou diminuée avec les lymphocytes de malades atteints de maladie de Hodgkin.

La réaction de transfert des lymphocytes consiste à injecter dans la peau des lymphocytes isolés d'un donneur. Cette technique fournit une indication globale sur la réaction greffe contre hôte. Le transfert de lymphocytes de sujets hodgkiniens à des sujets normaux permet d'observer la conservation de la réaction précoce, mais la diminution ou la disparition de la réaction du 7ème jour. A l'inverse les homogreffes sont tolérées plus longtemps par le hodgkinien que par le sujet normal.

CROWTER en I969, révèle les modifications des lymphocytes circulants au cours de la maladie de Hodgkin : présence de grands lymphocytes synthétisant l'ADN, de moyens lymphocytes basophiles et de cellules occasionnelles du plasma.

c) Les réactions d'hypersensibilité retardée permettent de même d'apprécier le déficit lymphocytaire.

Nous avons déjà signalé la perte d'une sensibilité préexistante à la tuberculine. Mais cette anergie cutanée s'avère également remarquable pour d'autres antigènes tels que l'antigène ourlien ou l'antigène de Candida Albicans.

L'étude d'une sensibilité acquise a l'avantage de ne pas tenir compte d'une négativité, possible au départ, des différents tests. L'étude de l'allergie cutanée par dinitrochlorobenzène (D.N.C.B.), allergène de contact à réponse constante, a montré à AISENBERG que les malades en poussée évolutive sont constamment incapables de se sensibiliser, alors que cela redevient possible en période de rémission.

Le transfert passif de l'immunité consiste à transférer chez un hodgkinien des lymphocytes de donneurs hypersensibles à la tuberculine puis à pratiquer un test tuberculinique. La réaction, toujours positive chez des sujets normaux, est négative chez les hodgkiniens.

Enfin, le B.C.G. test, exploration facile à réaliser, montre la carence immunitaire et est de plus un argument de poids pour estimer le pronostic. Fait par scarification avec lecture de la 36ème à la 48ème heure, il n'est positif que dans 40 % des cas d'après une étude de SCHNEIDER, alors que 93 % des témoins sont allergiques. Pour SOKAL, sa négativité est un argument en faveur d'un sombre pronostic. Sur 8 malades dont les tests cutanés au P.P.D. étaient négatifs, 7 sont décédés au cours de l'année suivante. Sur 24 malades dont le test était positif, un seul est décédé au cours de l'année.

2) Les perturbations des défenses humorales.

Le taux des anticorps est longtemps normal ou légèrement augmenté, parfois un peu abaissé lors des phases évolutives et franchement effondré à la période terminale. Les Ig. M. sont abaissées plus précocement que les autres immunoglobulines. Il est probable cependant

L'étude d'une sensibilité acquise a l'avantage de ne pas tenir compte d'une négativité, possible au départ, des différents tests. L'étude de l'allergie cutanée par dinitrochlorobenzène (D.N.C.B.), allergène de contact à réponse constante, a montré à AISENBERG que les malades en poussée évolutive sont constamment incapables de se sensibiliser, alors que cela redevient possible en période de rémission.

Le transfert passif de l'immunité consiste à transférer chez un hodgkinien des lymphocytes de donneurs hypersensibles à la tuberculine puis à pratiquer un test tuberculinique. La réaction, toujours positive chez des sujets normaux, est négative chez les hodgkiniens.

Enfin, le B.C.G. test, exploration facile à réaliser, montre la carence immunitaire et est de plus un argument de poids pour estimer le pronostic. Fait par scarification avec lecture de la 36ème à la 48ème heure, il n'est positif que dans 40 % des cas d'après une étude de SCHNEIDER, alors que 93 % des témoins sont allergiques. Pour SOKAL, sa négativité est un argument en faveur d'un sombre pronostic. Sur 8 malades dont les tests cutanés au P.P.D. étaient négatifs, 7 sont décédés au cours de l'année suivante. Sur 24 malades dont le test était positif, un seul est décédé au cours de l'année.

2) Les perturbations des défenses humorales.

Le taux des anticorps est longtemps normal ou légèrement augmenté, parfois un peu abaissé lors des phases évolutives et franchement effondré à la période terminale. Les Ig. M. sont abaissées plus précocement que les autres immunoglobulines. Il est probable cependant

que les anticorps formés ne sont pas toujours normaux comme le prouve la sensibilité des malades à certains germes et la survenue, à vrai dire exceptionnelle, de maladies à auto-anticorps.

3) Evolution chronologique des perturbations.

Au tout début de la maladie de Hodgkin, il n e-xiste aucune modification des défenses et toutes les recherches ou tests immunologiques pratiqués sont normaux dans des cas de lymphogranulomatose maligne diagnostiquée à un stade I, avant tout traitement.

Puis apparaissent les troubles de l'hypersensibilité retardée, révélés par le rejet des homogreffes coïncidant d'abord avec une lymphocytose encore normale. Il y a seulement trouble fonctionnel des lymphocytes.

Ultérieurement la lymphopénie apparaît et s'exagère tandis que les tests de transformation lymphoblastique in vitro montrent l'accentuation du trouble fonctionnel.

La prolongation au-delà de deux ans d'une rémission complète induite par le traitement permet à ces pertubations de régresser et à toutes les explorations immunitaires de se normaliser, qu'il s'agisse en particulier des tests cutanés à la tuberculine ou de la sensibilisation au D.N.C.B.

Si l'affection continue à évoluer ou si le diagnostic est fait à un stade plus avancé, on enregistre la poursuite de l'altération quantitative et qualitative des lymphocytes et il semble apparaître en outre un trouble de la synthèse des anticorps dont le taux est encore normal.

Enfin, au stade terminal de la maladie, existe une diminution des immunoglobines et, à cette phase, l'al-

tération globale des défenses immunitaires, non caractéristique de la lymphogranulomatose maligne, est celle qui s'observe à la fin de toutes les affections gravement débilitantes, en particulier de tous les cancers.

Par ailleurs, il faut noter que ces troubles immunitaires peuvent être aggravés, au moins temporairement, par les traitements administrés contre la lymphogranulomatose maligne, comme nous allons le voir, qu'il s'agisse de la radiothérapie, de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie.

Enfin, notons un syndrome particulier dit syndrome de dépression immunitaire ou syndrome de rabougrissement, que nous avons observé dans une de nos observations (observation N° VI). Les malades ayant un effondrement de leurs tests d'immunité cellulaire ont cet aspect clinique caractéristique, évoquant celui obtenu expérimentalement chez la souris par la thymectomie néonatale : perte de poids, troubles digestifs, modifications cutanées, phanériennes (peau sèche, perte de poils), infections répétées. Un tel aspect clinique de grande dépression immunitaire peut s'observer dans les circonstances qui altèrent l'immunité au cours du Hodgkin : suites de cobaltothérapie étendue, traitement corticoïde longtemps poursuivi et surtout forme viscérale généralisée de la maladie.

4) Il n'est pas dans notre propos enfin d'entrer dans les discussions portant sur les relations entre la carence immunitaire et la maladie de Hodgkin. Ce déficit est-il la cause du sarcome réticulaire ou inversement la maladie de Hodgkin est-elle la cause du déficit immunitaire ? Notons simplement qu'un malade atteint de lymphogranulomatose maligne présente un terrain faiblement défendu vis-à-vis des agressions microbiennes et notamment de la tuberculose.

EXPLORATION DU DEFICIT IMMUNITAIRE
DANS LA MALADIE DE HODGKIN

DEFENSES CELLULAIRES	DEFENSES HUMORALES
Appréciation quantitative :	
- taux des lymphocytes sanguins - lymphocytose ganglionnaire (classification de LUKES)	
Appréciation qualitative :	- électrophorèse des protéines sanguines
- cuti-réaction tuberculine - test de transformation lymphoblastique (T.T.L.) - réaction de transfert des lymphocytes - test au D.N.C.B. - B.C.G. test	- Immunoélectrophorèse

TABLEAU X

5) La carence immunitaire suffit à expliquer un grand nombre d'épisodes tuberculeux.

Le déficit très tardif en immunoglobulines à la phase terminale de la maladie (retrouvé dans nos observations I et III) n'est ordinairement pas en cause. Le développement de l'infection tuberculeuse est en effet peu sensible aux variations de l'immunité humorale. Le déficit en immunoglobulines est le plus souvent compatible avec une évolution favorable du processus tuberculeux. Le témoignage nous en est fourni par les cas de tuberculose observés chez les hypogammaglobulinémiques.

En revanche, la tuberculose prend une allure sévère et souvent gravissime sur les terrains frappés par une carence de l'immunité cellulaire de type retardé. Les lymphopéniques appartiennent à ce groupe où se recrutent les carences immunitaires congénitales de type mixte exposant aux accidents mortels de la vaccination par le BCG.

Or, les hodgkiniens sont électivement frappés par un déficit de l'immunité cellulaire. Il existe cependant de curieuses discordances, à ce jour inexpliquées, dans la carence de l'immunité retardée. Ainsi, la lymphopénie de certains malades (observation N° III) alors que leur cuti reste positive, et aussi le cas de l'observation N° VI, avec déplétion lymphocytaire, où la cuti initialement négative, se positive à la phase terminale.

B - LA THERAPEUTIQUE DU HODGKIN PEUT PREPARER LE TERRAIN A UNE INFECTION TUBERCULEUSE.

Il est indéniable qu'un certain nombre de facteurs iatrogènes favorisent l'infection tuberculeuse chez les hodgkiniens. Nous allons les voir un à un.

I) La radiothérapie a pu être incriminée à l'origine d'un réveil évolutif tuberculeux, par effet direct de l'irradiation sur un foyer ancien et/ou méconnu; ou parfois, au bout d'un long délai, au sein d'un poumon radiothérapique comme le révèle une observation de CROIZAT chez une femme présentant une évolution tuberculeuse quinze ans après irradiation pour maladie de Hodgkin. CROIZAT remarque que la radiothérapie a eu dans l'évolution de cette tuberculose un rôle probablement focalisateur.

Enfin la radiothérapie a un effet immuno-dépresseur dont le stigmate courant est la lymphopénie et cet effet semble pouvoir être évoqué ou du moins discuté dans nos observations N° I, III et IV.

2) L'hormonothérapie par les dérivés corticoïdes a les effets immunodépresseurs les plus nets et ce d'autant plus que la corticothérapie est plus continue et plus prolongée. C'est en 1954 que MILLIEZ a dénoncé cet effet néfaste à propos d'une méningite tuberculeuse foudroyante chez une jeune fille de 15 ans présentant une maladie de Hodgkin, ayant subi une radiothérapie massive et en cours de traitement par la cortisone. La même année, MARCHAL présentait 4 cas de tuberculose associée à la lymphogranulomatose maligne après traitement par l'A.C.T.H. et la cortisone.

La dépression des défenses de l'organisme, en particulier de leur composante cellulaire par la corticothérapie a été, depuis, évoquée en maintes circonstances. Aussi, comme le rappelle HOERNI, les infections, et notamment la tuberculose, étant favorisées par le déficit immunitaire spontané lié à la maladie, il paraît essentiel de ne pas l'aggraver par le traitement. Ainsi, "l'utilisation de la corticothérapie doit être actuellement prohibée

d'une façon générale dans le traitement de la maladie de Hodgkin. Seules sont autorisées, en association à une polychimiothérapie, des cures, éventuellement à fortes doses, mais courtes, de huit à dix jours, qui n'ont aucun effet immunodépresseur décelable".

La corticothérapie peut être en cause dans notre observation N° IV.

3) La chimiothérapie antimitotique déprime également les réactions immunitaires et il est intéressant de constater que ce même traitement administré de façon prolongée, à visée immunosuppressive pour diverses affections auto-immunes ou chez des sujets greffés, s'accompagne fréquemment d'infections du même type que celles rencontrées dans la maladie de Hodgkin. La fréquence de ces infections fongiques et cytomégaliques en particulier augmente d'ailleurs avec la durée du traitement. Car, comme l'a montré AMIEL, pour une même dose totale, les agents anti-cancéreux sont moins immunodépresseurs quand ils sont administrés à fortes doses mais en cures brèves et discontinues, plutôt qu'en cures continues.

SCHNEIDER note le même effet immunodépresseur des chimiothérapies continues en étudiant les réactions de l'hypersensibilité retardée au B.C.G. sous l'influence de diverses modalités d'administration des anticancéreux.

L'effet favorisant de la chimiothérapie a pu être imputé dans notre observation N° VI.

C - UNE MALADIE DE HODGKIN PEUT REVEILLER UNE TUBERCULOSE ANCIENNE GUERIE OU PASSEE INAPERCUE.

Un foyer tuberculeux pré-existant est parfois à l'origine d'un processus évolutif qui accompagne l'éclosion

de la maladie de Hodgkin, comme le révèle notre observation N° VIII, ou demeure une constatation isolée sans qu'un processus évolutif lui fasse suite.

Ce fait a été enregistré dans deux observations de la thèse de RAVAULT, donnant l'explication d'émissions bacillaires sans lendemain au cours d'un processus ganglionnaire authentiquement hodgkinien, responsable de l'effraction d'un foyer ancien.

La prudence impose cependant, en tel cas, une antibiothérapie de sécurité à maintenir au moins six mois devant un risque phtisiogène certainement accru sur ce terrain de carence de l'immunité cellulaire.

Il n'est d'ailleurs pas toujours possible de dire si c'est la maladie de Hodgkin elle-même qui a réveillé une tuberculose, par action "mécanique" par exemple ou par dépression de l'immunité, ou si c'est la thérapeutique, corticoïde en particulier qui doit être mise en cause.

-:-

- II -

Place de la Tuberculose parmi les accidents infectieux au cours de la Maladie de Hodgkin

-:-

Nous avons vu que les sujets atteints de maladie de Hodgkin sont particulièrement sensibles aux infections, et parmi celles-ci à la tuberculose. Encore faut-il constater la raréfaction en général de la tuberculose, autrefois considérée comme une complication élective de la maladie de Hodgkin.

Si tous les types d'infections peuvent être rencontrés, il faut remarquer la fréquence des viroses, en particulier de celles dues à un herpès virus et, plus généralement la prédominance des infections dues à des germes contre lesquels interviennent, de façon prépondérante, les réactions de défense de type cellulaire (viroses, mycoses, parasitoses).

La fréquence des complications infectieuses au cours de l'évolution d'une maladie de Hodgkin paraît élevée, mais elle est difficile à évaluer exactement. Une statistique ne concernant que le zona et portant sur plus de 55.000 malades hospitalisés a permis à WRIGHT de préciser que la fréquence de cette virose est de 9 % chez les hodgkiniens contre 0,22 % chez les malades non-cancéreux.

Nous avons vu les causes favorisantes des infections, en relation avec les troubles immunitaires caractérisant la maladie de Hodgkin. L'altération précoce et élective des défenses cellulaires entraîne une sensibilité aux infections virales. Les parasitoses pourraient également être favorisées à cette phase. Ultérieurement, la diminution des défenses cellulaires s'accentue et une altération des défenses humorales apparaît pour aboutir, au stade terminal, à une défaillance immunitaire globale et profonde. Simultanément les risques de complications bactériennes et mycosiques augmentent et les infections virales revêtent alors un caractère de gravité (zonas nécrotiques ou généralisés).

Dans nos observations personnelles, nous nous sommes limités à comparer la fréquence de la tuberculose à celle, toute particulière, des mycoses, de la varicelle et du zona (voir tableau XI, page 49). Sur I42 hodgkiniens, nous avons relevé 8 tuberculoses, 5 candidoses, II zonas et I varicelle. Dans le cas de varicelle observé, une localisation pulmonaire micronodulaire apparut de façon fugace, son effacement spontané s'effectuant en quelques jours, à mesure que l'éruption regressait.

Nous présentons en outre deux tableaux réalisés par HOERNI (tableaux XII et XIII, pages 50 et 5I) montrant, d'une part la répartition des I29 infections en fonction du germe et de la localisation, d'autre part la date de survenue des infections au cours de l'évolution de la maladie de Hodgkin.

-:-:-:-:-:-

PLACE DE LA TUBERCULOSE
DANS LA PATHOLOGIE INFECTIEUSE
AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN

	MALADIE de HODGKIN	ZONA	VARICELLE	MYCOSE	TUBERCULOSE
HOERNI Bordeaux I960 à I969	I40	2I	3	8	I
CASAZZA U.S.A. I953 à I964	5I autopsiées	II	I	-	I
LEMENAGER Caen I958 à I970	I42	II	I	5	8

TABLEAU XI

REPARTITION DES I29 INFECTIONS

EN FONCTION DU GERME ET DE LA LOCALISATION

TYPES D'INFECTION		NOMBRE	TOTAL
BACTERIENNES	respiratoires hautes	8	
	respirat. broncho-pulmonaires	II	
	tuberculose	I	
	cutanées	I6	
	septicémiques	6	
	muqueuses	2	
	dentaires	4	
	urinaires	2	
	coqueluches	2	
	appendicite gangréneuse	I	
	syphilis	I	54
VIRALES	zonas	2I	
	varicelles	3	
	herpès	3	
	grippes	IO	
	hépatites	7	
	pharyngites	2	
	pleurésie	I	
	péricardite	I	
	mononucléose infectieuse	2	
	rougeole	I	
	rubéole	I	
	oreillons	I	53
MYCOSIQUES	candidoses muqueuses	4	
	" rénale	I	
	" vaginale	I	
	pityriasis versicolor	I	
	trichophytose cutanée	I	8
PARASITAIRES	toxoplasmoses	7	
	filariose	I	8
Non déterminées			6

TABLEAU XII

(d'après HOERNI)

DATE DE SURVENUE DES INFECTIONS

	Avant le Diagnostic (3 mois)	En même temps que le Diagnostic	En phase Evolutive	En phase de Rémission	Au stade terminal (dernier mois)
BACTERIENNES	3	1	23	18	9
VIRALES	5	-	13	29	6
MYCOSIQUES	-	-	1	2	-
PARASITAIRES	-	2	4	2	-
NON DETERMINEES	1	-	2	3	-
	7 %	2 %	33 %	42 %	16 %

TABLEAU XIII
(d'après HOERNI)

C O N C L U S I O N

Ainsi donc, en nous appuyant sur I42 dossiers de Hodgkiniens recueillis au C.A.C. et au C.H.R. de CAEN, avons-nous voulu faire le point sur les relations actuelles entre la Tuberculose et la Maladie de Hodgkin.

Nous avons d'abord affirmé que la Tuberculose et la Maladie de Hodgkin sont deux affections différentes, mais que la Bacillose est plus fréquente chez le Hodgkinien que dans une population témoin. A ce propos nous avons fait état des difficultés rencontrées pour apprécier la morbidité tuberculeuse d'un secteur. Nous avons insisté sur l'impossibilité de comparer les taux enregistrés dans des pays et des régions différents, et bien sûr, pendant des périodes différentes. Deux chiffres nous ont paru significatifs : LEMENAGER, en I970, trouve 5,6 % de morbidité tuberculeuse dans le Hodgkin, alors qu'HOERNI en trouve seulement 0,7 % en I97I. Nous ne possédons malheureusement pas le taux de morbidité tuberculeuse enregistrée dans une population témoin dans ces deux études.

Puis nous avons étudié les éléments favorisant la Tuberculose au cours de la Maladie de Hodgkin. D'une part, celle-ci diminue les défenses de l'organisme vis-à-vis de la Tuberculose, mais aussi d'autres infections, surtout virales, parasitaires et mycosiques. La Maladie de Hodgkin peut aussi réveiller une Tuberculose ancienne. Surtout, le traitement de la Maladie de Hodgkin peut favoriser une infection tuberculeuse.

Quelles seront les modalités pratiques à appliquer pour essayer de contrer ces infections bacillaires ?

- L'utilisation de la Corticothérapie n'est pas sans danger dans la Maladie de Hodgkin. On autorise, en association à une polychimiothérapie, des cures, éventuellement à fortes doses, mais courtes.

- En ce qui concerne la Chimiothérapie, AMIEL et Coll. et MATHE et Coll. préfèrent administrer de fortes doses en cures brèves et discontinues, plutôt qu'en cures continues.

- En cas d'infection tuberculeuse, les tuberculostatiques se sont montrés souvent actifs. Chez 6 de nos 8 malades, la Tuberculose a été enrayée par le traitement alors que l'hémopathie poursuivait sa progression. Les nouvelles médications, associant à l'I.N.H. l'Ethambutol et la Rifampicine, se prêtent bien à cette vigoureuse action.

- Enfin, avant même l'extériorisation de tout processus tuberculeux actif, l'éventualité du réveil d'un foyer tuberculeux latent par les agents physiques, la corticothérapie, la chimiothérapie, pourrait être prévenue par la mise en oeuvre d'un traitement tuberculostatique de sécurité.

-:-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

1 - AISENBERG A.C.
Studies on delayed hypersensivity in Hodgkin's disease.
J. CLIN. INVEST. - 1962, 41, 1964.

2 - AISENBERG A.C. and LESKOWITZ S.
Antibody formation in Hodgkin's disease.
NEW. ENG. J. MED. - 1963, 268, 1269.

3 - AISENBERG A.C.
Hodgkin's disease. Prognosis, treatment, and etiologic and immunologic considerations.
NEW. ENG. J. MED. - 1964, 270, 508, 565, 617.

4 - AISENBERG A.C.
Studies of lymphocyte transfer reactions in Hodgkin's disease.
J. CLIN. INVEST. - 1965, 44, 555.

5 - AISENBERG A.C.
Manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin's disease.
CANCER RES. - 1966, 26, 1152.

6 - AISENBERG A.C.
Immunologic status of Hodgkin's disease.
CANCER - 1966, 19, 385.

7 - AMIEL J.L., SEKIGUCHI M., DAGUET G., GARATTINI S. et PALMA V.
Etude de l'effet immunodépresseur des composés chimiques utilisés en chimiothérapie cancéreuse.
EUROP. J. CANCER - 1967, 3, 47.

8 - ARDEN M.J. and ROTTINO A.
Hodgkin's disease complicated by tuberculosis.
AM. REV. RESP. DIS. - 1966, 93, 811-815.

9 - BALMES A., HOROVITZ E. et SOULIER J.
Sur un cas de lymphogranulomatose maligne et de tuberculose associée.
MONTPELLIER MED. - 1954, 45, 340.

10 - BARAM P. and MOSKO M.M.
Adryalisable fraction from tuberculin sensitive human white blood cells capable of inducing tuberculin-delayed hypersensivity in negative recipients.
IMMUNOLOGY - 1965, 8, 461.

11 - BARR M. and FAIRLEY G.H.
Circulating antibodies in the reticuloses.
LAURET - 1961, I, 1305.

12 - BERNADOU A., ZITTOUN R., BLANC C.M., SMADJA R. et BOUSSER J.
Epreuves d'hypersensibilité retardée au cours de la maladie de Hodgkin.
ANN. MED. INTERNE - 1970, 121, 301-311.

13 - BRANCH A.
Avian tubercule bacillus infection with special references to mammals and man; its reported association with Hodgkin s diseases.
AMER. J. PATH. - 1931, 12, 253.

14 - BRAUN H.
Lymphogranulomatose und Tuberkulose.
TUBERK. ARTZ. - 1960, 60, 556.

15 - BROWN R.S., HAYNES H.A., FOLEY H.T., GODWIN H.A., BERARD C.W. and CARBONE P.P.
Hodgkin s disease. Immunologic, clinical and histologic features of 50 untreated patients.
ANN. INTERN. MED. - 1967, 67, 291.

16 - BULYCHEVA G.F.
The combination of Hodgkin's disease and tuberculosis in children.
VOPROSY GEMATOLOGII V PEDIATRII - 1964, 3, 410.

17 - CASAZZA A.R., DUVALL C.P. and CARBONE P.P.
Summary of infectious complications occuring in patients with Hodgkin's diseases.
CANCER RES. - 1966, 26, 1290-1296.

18 - CHASE M.W.
Delayed-type hypersensivity and the immunology of Hodgkin's disease, with a parallel examination of sarcoidosis.
CANCER RES. - 1966, 26, 1097-1120.

19 - CHAUVERGNE J. et HOERNI B.
Les complications infectieuses de la maladie de Hodgkin.
FRANCE MED. - 1968, 6, 277-284.

20 - CHEVALLIER P. et BERNARD J.
La maladie de Hodgkin.
I VOL. PARIS - 1932, MASSON ED.

21 - CROIZAT P., PAPILLON J., REVOL L., CHASSARD J.L. et PELLET M.
Tuberculose et Maladie de Hodgkin.
J. RADIOL. ELECTROL. - 1962, 43, 232-235.

22 - CROWTHER D., HAMILTON FAIRLEY G., SEWELL R.L.
Significance of the changes in the circulating lymphoidic cells in Hodgkin's disease.
BRIT. MED. J. - 1969, 2, 473-477.

23 - DAGNELIE J. et POTVLIEGE P.
Lymphogranulomatose maligne de Hodgkin associée à deux types différents de lésions tuberculeuses.
ACTA CLIN. BELG. - 1951, 6, 257-267.

24 - DEBRAY J., KRULIK M., GIORGI H., BONNOT DU RUISSELET R.
Les lésions pulmonaires au cours de la maladie de Hodgkin.
ANN. MED. INT. - 1970, 121, 285-299.

25 - DUBIN I.N.
Poverty of immunological mechanism in patients with Hodgkin's disease.
ANN. INTERN. MED. - 1947, 27, 898.

26 - DUHAMEL G.
Evolution des idées sur la maladie de Hodgkin.
CANCER MED. - 1970, 92, 4736.

27 - ENNUYER A. et BACQ J.
Les réactions tuberculiniques de cinquante malades atteints de lymphogranulomatose maligne.
SEM. HOP. PARIS - 1957, 16, 1022-1026.

28 - FUA C., BONAN R., RECANATINI R.
Tisi galoppante in un caso di morbo di Hodgkin trattato con prednisone.
MINERVA MED. - 1959, 50, 589-596.

29 - HILL R.B., ROWLANDS D.T. and RIFKIND D.
Infectious pulmonary disease in patients reciving immunosuppressive therapy for organ transplantations.
NEW. ENG. J. MED. - 1964, 271, 1020.

30 - HOERNI B. et CHAUVERGNE J.
Aspects immunologiques de la maladie de Hodgkin. Revue générale.
FRANCE MED. - 1969, 10, 449-459.

31 - HOERNI B., CHAUVERGNE J. et PARSI M.
La fièvre de la maladie de Hodgkin. Hypothèse pathogénique.
PRES. MED. - 1970, 78, 1317-1319.

32 - HOERNI B., AUBERTIN J., SIMON G. et CHAUVERGNE G.
Les complications infectieuses de la maladie de Hodgkin.
ANN. MED. INTERNE - 1971, 122, 21-28.

33 - HOFFMAN G.T. and ROTTINO A.
Studies of immunologic reactions of patients with Hodgkin's disease : antibody reactions to typhoid immunisation.
ARCH. INTERN. MED. - 1950, 86, 872.

34 - HORTON E.H.
Hodgkin's disease and caseous tuberculosis.
BRIT. J. TUBERC. - 1956, 50, 365-367.

35 - HOSTER A.A., DOAN C.A. and SCHUMACHER M.
Studies in Hodgkin's syndrome : relationship of tubercle bacilli to Hodgkin's syndrome.
J. LAB. CLIN. MED. - 1945, 30, 675.

36 - HOSTER H.A., DRATMAN M.B., CRAVER L.F. and ROCNICK H.A.
Hodgkin's disease 1832-1947.
CANCER RES. - 1948, 8, 1.

37 - ISRAEL L., MANNONI P., DELOBEL J., MAWAS C., GROSS B., GINESTE J. et SORS CH.
Note sur les résultats des intradermo-réactions de lymphocytes viables homologues et hétérologues chez des receveurs cancéreux et des témoins.
PATH.BIOL. - 1967, 15, 593-595.

38 - ISRAEL L., MAWAS C., BOUVRAIN A., MANNONI P. et SORS CH.
Etude de l'hypersensibilité retardée à la tuberculine chez 130 cancéreux adultes. Effets du B.C.G.
PATH. BIOL. - 1967, 15, 597-601.

39 - ISRAEL L., MANNONI P., MAWAS C., GINESTE J., GROSS B. et SORS CH.
70 perfusions de lymphocytes homologues dans 25 cas de cancers avancés.
PATH. BIOL. - 1967, 15, 603-606.

40 - JACKSON H.J. and PARKER F.J.
Hodgkin's disease; General considerations.
NEW. ENG. J. MED. - 1944, 230, 1.

41 - JACKSON H.J.
Hodgkin's disease; Symptoms and course.
NEW. ENG. J. MED. - 1944, 231, 639.

42 - KOHOUT J.
Gemeinsames Vorkommen von Tuberkulose und malignen Lymphomen.
PRAXIS PNEUMOL. - 1970, 24, 280-286.

43 - LAMB D., PILNEY F., KELLY W.D. and GOOD R.A.
A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas.
J. IMMUNOL. - 1962, 89, 550.

44 - LAUBRY CH. et MARCHAL G.
Maladie de Hodgkin et tuberculose.
PRES. MED. - 1932, 40, 1397-1400.

45 - LEMENAGER J., CATTAN D., NEEL J.P., RUSSO F., WAUTIER J.L. et TANGUY A.
Tuberculose et carences immunitaires.
SEM. HOP. - 1970, 46, 1875-1882.

46 - LEMENAGER J., CATTAN D., MOREL C., NEEL J.P. et BENARD Y.
Tuberculose pulmonaire chez un hypo-gammaglobulinémique.
REV. TUBERC. PNEUMOL. - 1970, 34, 247.

47 - LEMENAGER J., BENARD Y., TANGUY A. et CARLES L.
Tuberculose et Maladie de Hodgkin.
REV. TUBERC. ET PNEUM. - 1971, 35, 299-312.

48 - LEMON W.S.
Tuberculosis as an etiological factor in Hodgkin's disease.
A historical review.
AMER. J. MED. SCI. - 1924, 127, 178.

49 - LEVIN A.G., CUSTODIO D.B., MANDEL E.E. and SOUTHAM C.M.
Rejection of cancer hemotransplants by patients with debiliting non neoplasic diseases.
ANN. N-Y. ACAD. SC. - 1964, 120, 410.

50 - LEVI-VALENSI A., AKOUN G., SARFATI R., COHEN ADAD F., LORENTE P.
Maladie de Hodgkin associée à une tuberculose ganglionnaire et compliquée de torulose à forme méningée.
ARCH. FRANC. PED. - 1954, 14, 225-233.

51 - LUKES R.J.
A review of the american concept of malignant lymphoma.
The evolution of a modern classification.
IN PROGRESS IN LYMPHOLOGY ED. PAR RUTTIMAN A., I VOL., STUTTGART 1967, P.109.

52 - MAC MAHON H.E. and PARKER F.J.
Case of lymphoblastoma, Hodgkin's disease and tuberculosis.
AMER. J. PATH. - 1930, 6, 367.

53 - MARCHAL G., DUHAMEL G., WEILL-FAGE J.C. et BLAMOUTIER
Maladie de Hodgkin avec tableau initial de leucémie lymphoïde et association de tuberculose.
SEC. MED. HOP. PARIS - 1953, 69, 734-738.

54 - MARCHAL G., DUHAMEL G., WEILL-FAGE J.C. et MAZELTON
Nouveaux cas d'association de maladie de Hodgkin et de tuberculose.
LE SANG - 1954, 25, 71-77.

55 - MARCHAL G. et DUHAMEL G.
Tuberculose terminale dans les hémopathies traitées par A.C.T.H. et cortisone.
BULL. et MEM. SOC. MED. HOP. PARIS - 1954, 70, 991.

56 - MAZARE Y., MICOUD M. et MASSOT
Association de leucémie lymphoïde, de maladie de Hodgkin et de tuberculose.
LYON MED. - 1969, 221, 341-346.

57 - MILLIEZ P., DREYFUS B., HIMBERT J. et MOREAU PH.
Maladie de Hodgkin. Radiothérapie massive. Méningite tuberculeuse foudroyante au cours d'un traitement par la cortisone.
BULL. SOC. MED. HOP. PARIS - 1954, 70, 943-950.

58 - MOULIAS R. et MULLER-BERAT C.N.
Immunogénétique et susceptibilité à l'infection. Nouveaux aperçus sur la notion de "terrain" en pathologie infectieuse.
PRES. MED. - 1970, 78, 225-228.

59 - MUFTUOGLU A.U. and BALKUV S.
Passive transfer of tuberculin sensitivity to patients with Hodgkin's disease.
NEW. ENG. J. MED. - 1967, 277, 126-129.

60 - NOROX P.
Contribution à l'étude et à la discussion des rapports entre maladie de Hodgkin et tuberculose.
Thèse MEDECINE - PARIS - 1951.

61 - PARK R.K., GOLTZ R.W. and CAREY T.B.
Unusual cutaneous infections associated with immuno-suppressive therapy.
ARCH. DERM. - 1967, 95, 345.

62 - PARKER F.J., JACKSON H.J., BETHEA J.M. and OTIS F.
The coexistence of tuberculosis with Hodgkin's disease and other forms of malignant lymphoma.
AMER. J. MED. SCI. - 1932, 184, 694.

63 - PARKER F.J., JACKSON H.J., FITZ HUGH G. and SPIES T.D.
Studies of diseases of the lymphoid and the myeloid tissues. IV. skin reaction to human and avian tuberculin.
J. IMMUNOL. - 1932, 22, 277.

64 - RAVAULT J.
A propos de deux cas de maladie de Hodgkin. Constatation de la présence de BK. au cours de l'évolution.
THESE - PARIS - 1962.

65 - ROSENTHAL S.R.
Significance of tissue lymphocytes in the prognosis of lymphogranulomatosis.
ARCH. PATH. - 1936, 21, 628.

66 - SARIC, TESSIER, CASTANET et ARNE
Méningite tuberculeuse terminale d'une maladie de Hodgkin traitée par la cortisone.
J. MED. BORDEAUX - 1957, 134, 487-488.

67 - SCHIER W.W., ROTH A., OSTROFF G. and SCHRIFT M.
Hodgkin's disease and immunity.
AMER. J. MED. - 1956, 20, 94.

68 - SCHNEIDER M.
Effet des chimiothérapies cytostatiques sur une réaction d'hypersensibilité retardée.
REV. FRANC. ETUDES CLIN. ET BIOL. - 1968, 13, 877-880.

69 - SCHNEIDER M., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., HAYAT M., MASCARO G., OTMEZGUINE Y. et MATHE G.
Les réponses immunitaires au cours de la maladie de Hodgkin.
PRES. MED. - 1970, 78, 1769-1774.

70 - SIMON G.
Complications infectieuses des réticulopathies malignes.
THESE - BORDEAUX - 1969.

71 - SOKAL J.E. and PRIMIKIRIOS N.
The delayed skin test in Hodgkin's disease and lymphosarcoma : effects of disease activity.
CANCER - 1961, 14, 597.

72 - SOKAL J.E.
Discussion on : manifestations of immunologic unresponsiveness in Hodgkin s disease.
CANCER RES. - 1966, 26, 1161.

73 - SOKAL J.E. and AUNGST C.W.
Response to B.C.G. vaccination and survival in advanced Hodgkin's disease.
CANCER - 1969, 24, 128-134.

74 - THIBAULT PH.
Les carences immunitaires en pneumologie.
PRES. MED. - 1969, 77, 2031-2032.

75 - THIBAULT PH.
Actualité des leucémies, des cancers et de la maladie de Hodgkin.
PRES. MED. - 1970, 78, 71-72.

76 - TWORT C.C.
The relation of the tubercle bacillus to lymphadenoma.
J. HYG. - 1924, 23, 260.

77 - VAN ROOYEN C.E.
Etiology of Hodgkin's disease with special reference to B. Tuberculosis Avis.
BRIT. MED. J. - 1933, I, 50.

78 - WRIGHT E.T. and WINER L.H.
Herpes zoster and Malignancy.
ARCH. DERM. - 1969, 84, 242.

-:-:-:-.-.-

VU, le Président de Thèse :

VU et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de CAEN